ÜBER EINEN HÄMOLYTISCHEN AMBOCEPTOR IM DICKDARM DES HUNDES.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER
MEDIZIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHILFE

UNTER DEM PRÄSIDIUM
VON

Dr. P. VON BAUMGARTEN
o. ö. Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie,
Vorstand des pathologischen Instituts in Tübingen

DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER EBERHARD-KARLS-UNIVERSITÄT TÜBINGEN

VORGELEGT VON

REINHOLD NEUMANN
Medizinalpraktikant aus Berlin.

TÜBINGEN 1911

SONDERDRUCK
aus „Arbeiten auf dem Gebiete der pathologischen Anatomie und Bakteriologie aus dem pathologisch-anatomischen Institut zu Tübingen“ Bd. VII, p. 546-558.
Verlag von S. Hirzel in Leipzig
1911.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552714_0158

In vieler Beziehung befruchtend hat die Immunitätsforschung des letzten Jahrzehntes, die durch die Wahl ihrer Methoden, die Reagensglasversuche, sehr bequeme und übersichtliche Versuchsbedingungen zur Verfügung hatte, auf Physiologie und Biologie eingewirkt. Besonders durch den Nachweis, dafs die Fähigkeit der Antikörperauslösung nicht nur den pathogenen Mikroorganismen, sondern auch dem heterogenen Eiweifs ganz allgemein zukommt, trat sie in Beziehung zur Physiologie. Denn es lag nahe, diese gleichsam einen intermediären Zellstoffwechsel zum Ausdruck bringenden Reaktionen mit denjenigen Reaktionen, welche im Verdauungssystem der Ernährung, dem Gesamtstoffwechsel dienen, in Analogie zu setzen, wenn auch der überzeugende Beweis dafür, dafs diese Analogien wirklich bestehen, bisher noch nicht erbracht worden ist.

Schon Delezenne konnte in seinen Arbeiten über die Wirkungen des Darmsaftes (Enterokynase von Pawloff) bei der Trypsinverdauung des Eiweifses feststellen, dafs die Enterokynase, für sich allein unwirksam, als Amboceptor aufgefafst werden darf, welcher das Trypsin an das Fibrin kettet. Er konnte ferner zeigen, dafs die Enterokynase des Hundes auch für das Trypsin entfernt stehender Tiere als Amboceptor zu dienen vermag.

In neueren Versuchen von Schütz wurde andererseits wieder festgestellt, dafs dem überlebenden Katzendarm gewisse baktericide Eigenschaften zukommen. Untersuchungen dieser Art, die sich mit den Immunitätsreaktionen lebender Gewebe beschäftigen, sind bisher in geringer Anzahl mitgeteilt worden. Es dürfte daher von Interesse sein, über Versuche zu berichten, die sich mit der hämolytischen Fähigkeit des Hundedarms speziell des Colons beschäftigen.

Ein Hund, bei dem vor 2 Jahren der Dickdarm isoliert war, gab Gelegenheit, einige Versuche über die Beziehungen des lebenden Dickdarms zur Hämolyse anzustellen. Das zur Verfügung stehende Dickdarmstück umfafste das Colon ascendens, transversum und den oberen Teil des Colon descendens. Es war aus dem Zusammenhang mit dem übrigen Darm ausgeschaltet,

indem das Ileum kurz vor seinem Eintritt in das Colon abgeschnitten und in das untere Ende des Colon descendens genäht war. Das dem Colon zu gelegene Ende war dagegen stumpf verschlossen und in die Bauchhöhle versenkt. Hierauf wurde das Colon descendens oberhalb der Einmündungsstelle des Ileums durchschnitten, das distale Ende verschlossen, das proximale Ende in die Bauchdecken eingenäht.

Zunächst wurde die Funktionsfähigkeit des Darms geprüft, und es zeigte sich, dafs diese trotz der langen erzwungenen Ruhe noch vollkommen erhalten war. Denn es gelang mit Leichtigkeit, ein diastatisches Ferment nachzuweisen, entsprechend den Angaben der Literatur, nach denen dieses neben dem im oberen Teile des Dickdarms befindlichen Erepsin vorkommt. Durch Verflüssigung von Gelatine oder Lösung von Fibrin ein eiweifsspaltendes und durch Fettsäurebildung aus Lecithin oder Milch ein fettspaltendes Ferment nachzuweisen, gelang nicht. Dagegen war bei früheren Versuchen beobachtet worden, dafs das Dickdarmsekret unter geeigneten Bedingungen hämolytische Eigenschaften besitzt. Es war nun von Interesse, diesen Befund in einer Reihe von Versuchen etwas näher zu beleuchten und vor allem die Frage zu erörtern, ob die Hämolyse im lebenden Darm ein Verdauungsvorgängen ähnlicher destruktiver Prozefs sei, oder ob er nicht vielmehr mit den von v. Baumgarten für die Serumhämolyse angenommenen Vorgängen in Analogie zu setzen sei.

Es wurde zu diesen Versuchen eine 5proz. Rinderblutaufschwemmung benutzt; vor und nach dem Versuch wurde der Darm des Hundes mit physiologischer Kochsalzlösung (0,85 %) gespült. 20 ccm Blut wurden auf 20 Minuten in den Darm gelassen, wieder herausgelassen, darauf in Reagensgläser gefüllt, auf eine halbe bis 3 Stunden in den Brutschrank bei 37 Grad und dann zur Feststellung des Resultates entweder in den Eisschrank zum Absetzen gestellt oder abzentrifugiert. Wir wählten für die Zeit der Nachwirkung im Brutschrank die Körpertemperatur anstatt der von 46 Grad, die nach Detre und Sellei das Optimum der Hämolyse darstellt, um möglichst den Verhältnissen des Darms gleichzukommen, in dem wir aus äufseren Gründen die Blutaufschwemmuug nicht länger belassen konnten. Am Schlufs der geeigneten Versuche wurden spektroskopische Untersuchungen angestellt, um die Unversehrtheit des Hämoglobin zu kontrollieren, und mikroskopische Untersuchungen, die das Erhaltensein des Stromas der Erythrocyten zeigen sollten, vorgenommen. Das mikroskopische Bild wies Stromagerüste, Stechapfelformen, gequollene und einzelne unversehrte Erythtocyten auf. Die spektroskopische Untersuchung ergab neben dem Hämoglobin nur geringe Beimengungen anderer Stoffe, die wohl auf die Substanzen des Darmsaftes zu beziehen und als unumgängliche Fehlerquellen zu betrachten sind. Man kann also annehmen, dafs das Hämoglobin im wesentlichen unversehrt war.

Versuch I.

In dem ersten Versuch wurde das eigene Blut des Versuchstieres, sowie Kaninchen- und Rinderblut geprüft. Es wurden 20 ccm der betr. Blutaufschwemmung auf 30 Minuten in dem Darm gelassen, entsprechende Kontrollen während dieser Zeit in den Brutschrank gestellt, danach auch die Probe in diesen gesetzt, um dem hinzugetretenen Darmsaft eine Weiterwirkung zu ermöglichen, und beides nach 2 Stunden herausgenommen. Abzentrifugiert oder im Eisschrank abstehen gelassen, blieben beide Gläser unverändert. Es war keine Spur von Hämolyse eingetreten.

Es liegt hier der Hinweis auf den Befund von Matthes u. a. nahe, dafs nämlich, ungeschädigtes lebendes Gewebe oder natives Eiweifs nicht angegriffen werden kann.

Versuch II.

In diesem Versuch wurde das native Rinderblut durch 20 Minuten langes Erwärmen auf 52 Grad alteriert. Hierbei ist darauf zu achten, dafs das Blut keine Verfärbung erleidet, nicht dunkler wird. In einer besonderen Prüfung zeigte sich nämlich, dafs, wie bekannt, ein stärkeres oder längeres Erhitzen des Blutes schon allein Hämolyse bewirken konnte. Der Versuch wurde im einzelnen wie Versuch I angestellt und ergab, dafs die Probe eine mittlere Hämolyse aufwies, die der Kontrolle fehlte. Die Farbe der Flüfsigkeit war weinrot. Auch bei der Umkehrung der Reihenfolge hatte der Versuch dasselbe Resultat. Wenn das Blut erst nach der Einwirkung des Darmsaftes erhitzt wurde, trat ebenfalls Hämolyse ein. Dieser letztere Versuch ist deshalb von besonderer Wichtigkeit, weil daraus hervorgeht, dafs der Körper des Darmsaftes, der die Hämolyse hervorruft, thermostabile Eigenschaften besitzt.

Es erhob sich nun die Frage, wenn man diesen Versuch in Analogie zur Serumhämolyse stellt, welche von den beiden hierzu nötigen Komponenten der Darmsaft vertritt, den Amboceptor oder das Komplement. Zur Beantwortung dessen wurde folgender Versuch angestellt.

Versuch III.

Hierzu wurden einige Kaninchen durch subkutane oder intraperitoneale Injektion von 25 ccm Rinderblut immunisiert und nach 10 Tagen entblutet. Das Immunserum des Tieres wurde inaktiviert und dann titriert. Nun wurde zu 20 ccm gewaschenen Rinderblutes eine doppelt komplett lösende Dosis des inaktivierten Immunserums zugefügt und diese auf 30 Minuten in den Darm gelassen. Die gleiche Dosis Immunserum wurde zu 20 ccm nativen Blutes gesetzt und dieses als Kontrolle in den Brutschrank gestellt. Nach Verlauf der 30 Minuten kam auch das Darmblut in den Brutschrank, und Kontrolle wie Probe wurden nach 2 Stunden

herausgenommen. Beide zeigten keine Veränderung. Wurde nun nachträglich frisches Kaninchen-Normalserum oder Meerschweinchenserum als Komplement hinzugesetzt, so trat in beiden Fällen Hämolyse ein, während die Kontrolle mit Komplement allein keine Spur von Hämolyse aufwies. Dieses negative Ergebnis wies darauf hin, dafs der Darmsaft als Amboceptor aufzufassen sei. Ich suchte dafür noch weitere Beweisgründe zu finden.

Versuch IV.

Nachdem festgestellt war, in welcher Verdünnung ein Meerschweinchenserum als artfremdes Serum schon allein Hämolyse herbeiführen konnte, wurde eine beträchtlich unter dieser Grenze liegende Dosis zur Rinderblutaufschwemmung hinzugesetzt. 20 ccm davon wurden auf 30 Minuten in den Darm gelassen, eine Kontrolle ohne Komplement während dieser Zeit in den Brutschrank gestellt, nach Ablauf derselben auch die Probe hineingesetzt und nach 2 Stunden herausgenommen. Abzentrifugiert oder im Eisschrank abstehen gelassen, zeigte die Probe Hämolyse, die der Kontrolle fehlte. Einfacher gestaltet sich der Versuch, wenn erst nach der Einwirkung des Darmsaftes das Komplement hinzugesetzt wird. Von den 20 ccm werden eine Reihe von Reagensgläsern mit je 3 ccm gefüllt, 2 davon als Kontrolle ohne Komplement gelassen, die übrigen in steigender Dosis damit versehen und ebenso mit gleicher Dosis entsprechende Kontrollen von nativem Blut. Alle Gläser werden darauf auf 2 Stunden in den Brutschrank gestellt, dann abzentrifugiert oder in der Kälte abstehen gelassen. Die mit Komplement versehenen, Darmblut enthaltenden Gläser zeigen dann ansteigend in immer stärkerem Grade Hämolyse, die den Kontrollen (sowohl natives Blut plus Komplement, als auch Blut plus Darmsaft) fehlt.

Versuch V.

Weitere Versuche, die in gleicher Weise angestellt wurden, nur dafs statt des Komplements $^1/_{100}$ Normalsalzsäure ($^1/_{10}$ Normalsalzsäure zu physiologischer Kochsalzlösung == 1 : 10, um die Isotonie zur Blutaufschwemmung zu wahren) oder Osmiumsäurelösung (2prozentige Osmiumsäure zu physiologischer Kochsalzlösung 1 : 100) genommen wurde, sollten die chemische Ersatzmöglichkeit des Komplements zeigen, führten aber zu keinen übereinstimmenden Resultaten. Auch hier wurde durch Titration zuvor festgestellt, in welcher Verdünnung die Säuren allein Hämolyse zu bewirken vermochten. Häufig zeigte das native Blut mit Säurezusatz schon Hämolyse, wenn das mit Darmsaft emulgierte Blut bei gleichem Säurezusatz noch keine Veränderung aufwies. Jedoch mufs zugegeben werden, dafs hier bei Verwendung des Darmsaftes bei seiner komplizierten chemischen Zusammensetzung und seiner alkalischen Reaktion

für das Studium des Komplementersatzes durch Säuren zu ungünstige Versuchsbedingungen vorliegen, als dafs sich mafsgebende Schlüsse daraus ziehen liefsen.

Versuch VI.

In diesem Versuch wurde geprüft, ob der Darmsaft nach Art eines Amboceptors an die roten Blutkörperchen gebunden wird. 20 ccm Rinderblut wurden auf 30 Minuten in den Darm gelassen, dann auf 2 Stunden in den Brutschrank gestellt; ebenso eine Kontrolle ohne Darmsaft. Jetzt wurde die Probe durch Zentrifugieren in physiologischer Kochsalzlösung mehrmals gewaschen, auf das gleiche Volumen wie vorher wieder aufgefüllt und mit je 3 ccm auf verschiedene Gläser verteilt. Zwei davon wurden unverändert gelassen, zwei andere wurden 10 Minuten lang auf 52 Grad erhitzt, ebenso zwei Kontrollen von nativem Blut, das 2 Stunden im Brutschrank gestanden hatte. Nun wurden alle Gläser nochmals auf eine Stunde in den Brutschrank und dann in die Kälte zum Absetzen gestellt. Die Gläser mit Darmblut, das nachträglich auf 52 Grad erhitzt worden war, zeigten Hämolyse, die anderen Gläser negativen Befund.

Somit ging aus diesem Versuch hervor, dafs der an der Hämolysewirkung teilnehmende Körper des Darmsaftes wirklich nach Art eines Amboceptors an die roten Blutkörperchen gebunden werden konnte.

Dasselbe Resultat ergab der folgende Versuch, in dem analog Versuch IV Meerschweinchenserum als Komplement die Wirkung der Erwärmung auf 52 Grad vertrat.

Versuch VII.

Wieder wurden 20 ccm Rinderblut auf 30 Minuten in den Darm gefüllt, wieder herausgelassen und hierauf auf 2 Stunden in den Brutschrank gestellt; ebenso eine Kontrolle von nativem Blut. Die Probe wurde gewaschen, auf das gleiche Volumen wie vorher wieder aufgefüllt und mit je 3 ccm auf verschiedene Gläser verteilt. Zwei davon blieben ohne Zusatz, die übrigen Gläser wurden in steigender Dosis mit Meerschweinchenkomplement versehen und mit gleicher Dosis auch entsprechende Kontrollen von dem nativen Blut. Nachdem nun alle Gläser nochmals auf 1 Stunde in den Brutschrank und dann in den Eisschrank zum Absetzen gestellt worden waren, zeigten die mit dem Komplement versehenen Hämolyse; die andern Gläser wiesen keine Veränderung auf.

Versuch VIII.

Der Versuch, auch das Komplement zu binden, fiel in Übereinstimmung mit den Angaben in der Literatur negativ aus. 20 ccm nativen Rinderblutes wurden mit Meerschweinchenserum als Komplement versetzt und auf 2 Stunden in den Brutschrank gestellt, darauf durch Zentrifugieren mehr-

mals gewaschen, auf das frühere Volumen wieder aufgefüllt und auf 30 Minuten in den Darm gelassen. Hierauf nochmals auf 1 Stunde in den Brutschrank gestellt und dann abzentrifugiert oder in der Kälte abstehen gelassen, zeigte weder die Probe noch die entsprechende Kontrolle von nativem Rinderblut mit Komplement, die während der ganzen Dauer des Versuches in dem Brutschrank gestanden hatte, eine Hämolyse. Auch in vitro, indem der Darmsaft durch das Serum eines gegen Rinderblut immunisierten Kaninchens ersetzt war, ergab sich kein positives Resultat.

Versuch IX.

Es sollte nun versucht werden, ob die hämolytische Eigenschaft des Darmsaftes des Versuchshundes durch subkutane Injektion von Rinderblut gesteigert werden könnte. Zu diesem Zwecke wurde dem Tiere 50 ccm Rinderblut injiziert und nach 10 Tagen Versuch II und IV wiederholt. Eine erhebliche Steigerung der Hämolyse durch eine verstärkte Wirkung des Darmsaftes zu erzielen, gelang nicht.

Versuch X.

Zum Schlufs griffen wir auf die eingangs erwähnten Versuche Delezennes zurück, um zu eruieren, ob nicht doch durch geeignete Komplettierung ein eiweifsspaltendes, dem Amboceptor analoges Ferment nachzuweisen wäre. Wir wiederholten die Versuche mit Gelatine, indem wir analog den Hämolyseversuchen Komplement oder Säure unter geeigneten Bedingungen hinzusetzten oder die Gelatine zuvor erhitzten. Die Resultate führten zu keinem positiven Ergebnis.

Fest steht nach diesen Versuchen, dafs der Darmsaft die Wirkung eines hämolytischen Serumamboceptors zu übernehmen vermag, daß er allein unwirksam, durch Komplement aktiviert werden und sodann Hämolyse entfalten kann. Dieser Darmsaft als Amboceptor kann ebenso wie der des Serums an die roten Blutkörperchen gebunden werden.

Die Wirkung des Komplementes kann durch Hitze ersetzt werden oder, von einem andern Gesichtspunkt betrachtet, der Darmsaft kann natives Blut nicht hämolysieren, wohl aber, wenn dieses durch Erwärmen auf 52 Grad verändert oder durch Komplementzusatz seine Wirkung ergänzt wird.

Der Komplementersatz durch Salz- oder Osmiumsäure konnte durch unsere Versuchsanordnung nicht sicher nachgewiesen werden. Die Gründe hierfür suchten wir oben auseinanderzusetzen. Nicht dagegen konnte festgestellt werden, dafs der Darmsaft allein oder zusammen mit dem Komplement oder Komplementersatz einen destruktiv verdauenden Einflufs ausübte. Es handelte sich bei der Darmhämolyse lediglich um eine itio in partes zwischen Hämoglobin und Stroma.

Zu dieser Deutung unserer Versuche, mithin zu unserer Auffassung über die Natur der Hämolyse finden sich in der Literatur manche Anklänge; freilich fehlt es auch nicht an Gegnern zu diesen Ansichten. Schon Delezennes Ergebnisse, von denen unsere Versuche ausgingen, wurden von andern bestritten. Carnot, Chassevant und Linossier stellten die amboceptor-ähnliche Wirkung der Enterokynase einer einfachen Beizung gleich, da das Fibrin durch die Behandlung mit den verschiedensten Säuren für die Wirkung des Pepsin empfänglich gemacht werden konnte. Woraus aber nur hervorzugehen scheint, dafs die Wirkung biochemischer Stoffe durch chemische ersetzt werden kann, und dafs verschiedene chemische Körper dieselbe Wirkung haben können.

Versuche, welche von den Delezenneschen zu unseren überleiten, stellte Wohlgemut an. Er fand dafs inaktivierter menschlicher Pankreassaft keine Hämolyse hervorrief, trotzdem dieser starke lipolytische Eigenschaften hatte. Aktiviert durch Zusatz von Enterokynase oder Calciumchlorid, nimmt der Saft die Fähigkeit an, Erythrocyten unter bestimmten Bedingungen zu lösen. Im Gegensatz zu Delezenne sieht er dabei die Enterokynase als Komplement, den Pankreassaft (Lipase) als hämolytischen Amboceptor an.

Auch Friedemann stellte sich auf Wohlgemuts Seite. Er liefs Extrakt von Rinderpankreassaft auf Hammelblutkörperchen wirken und kam zu dem Ergebnis, dafs im Pankreassaft ein durch Lecithin aktivierbares Hämolysin (Lecithid) enthalten sei, dagegen nicht mehr in der durch Alkohol erschöpften Drüsensubstanz. Zwar enthält auch dieses noch ein komplexes Hämolysin, das durch Blutserum sowie durch die Alkohol- und Ätherextrakte des Serum zu komplettieren war, aber nicht durch Lecithin. Auch nach seiner Anschauung verhält sich die wirksame Substanz der Bauchspeicheldrüse wie ein Amboceptor, indem sie von den Blutkörperchen gebunden werden konnte. Sie unterscheidet sich von dem gewöhnlichen Amboceptor durch ihre hohe Termolabilität. Beiden Anschauungen liegt der gemeinsame Gedanke zugrunde, dafs die Hämolyse einer Verdauung gleichzusetzen ist. Hiergegen hat sich aber v. Baumgarten mit sehr gewichtigen Gründen ausgesprochen, indem er zeigen konnte, dafs die Hämolyse zeitlich weit schneller abläuft wie die Verdauung, und dafs zweitens bei der Verdauung Hämoglobin und Stromata zerstört werden, während sie bei der Hämolyse erhalten bleiben und sich nur voneinander trennen.

Auch unser Befund, dafs auch das Komplement ersetzt werden kann, findet in der Literatur manche Analogien. So ist Osmiumsäure und Hayemsche Lösung an Stelle des Komplements verwandt worden.

Matthes z. B. zeigte, dafs der Immunkörper allein keine Hämolyse herbeiführte, dafs aber mit Hayemscher Lösung abgetöte Blutkörperchen

hämolysiert werden, daſs also diese Hayemsche Lösung die Rolle eines Komplementes spielen konnte. Sachs freilich deutete diese Hämolyse dahin, daſs das Serumeiweiſs das in den roten Blutkörperchen gebundene Sublimat an sich reiſst und somit das Hindernis beseitigt, welches den Austritt des Blutfarbstoffes aus den durch das Sublimat abgetöteten Blutkörperchen hinhält.

Auch Lecithin konnte die Rolle des Komplementes vertreten, wie Landsteiner und v. Eisler in ihren Versuchen „Über die Wirkungsweise hämolytischer Sera“ zeigten.

Da nach den angeführten Versuchen dieser Autoren nichts über den Bindungsmodus der für den Amboceptor- oder Komplementersatz genommenen Körper gesagt ist, scheint die Bezeichnung Komplement oder Amboceptor für den ersetzten Körper oder für den Organextrakt ziemlich willkürlich gewählt zu sein. Ob dieselben nun aber den Amboceptor oder das Komplement für ersetzbar halten und welche Komponente sie auch als den wirksamen Bestandteil des Hämolysins ansehen, alle Autoren halten beide für gleich notwendig zum Zustandekommen der Hämolyse.

In ähnlicher Richtung wie unsere Versuche bewegten sich die eingangs erwähnten von Schütz. Er untersuchte die baktericide Fähigkeit des Dünn- und Dickdarms mit B. pyocyaneus und Vibrio Metschnikoff und fand, daſs darmfremde Bakterien energische Wachstumshemmung oder Abtötung erfahren. Er führt diese Erscheinung direkt auf die Funktion der intakten, lebensfrischen Epithelien zurück und schlieſst die Wirkung irgendwelcher Sekrete ausdrücklich aus. Er führt zum Beweise dessen neben den Untersuchungen Rollys und Liebermeisters, die nachwiesen, daſs Darmsaft, Pankreassaft und Galle keine antiseptischen Eigenschaften besitzen, eine Variation seiner Versuche an. Bei dieser brachte er nämlich die abgebundenen Darmstücke zuerst eine zeitlang in ein Blut-Kochsalzgemisch, ehe er die Bakterien einführte. „Denn es ist nicht einzusehen, warum diese Sekrete ihre Wirksamkeit einbüſsen sollten, wenn der Darm eine halbe Stunde bei Körperwärme in der Blut-Kochsalzmischung gehalten wird. Dagegen hat Cohnheim beobachtet, daſs eine halbe Stunde nach dem Tode des Tieres die ersten Degenerationserscheinungen an den Epithelien des überlebenden Dünndarms bemerkbar werden.“ Aus diesen Gründen glaubt er schlieſsen zu dürfen, daſs nicht die Sekrete sondern die Epithelien selbst die baktericide Wirkung ausüben. Über das wie sind wir aber im unklaren gelassen. Denn immerhin scheint doch eine andere Erklärung möglich zu sein. So könnte man z. B. annehmen, daſs die Zellen erst auf den Reiz der Bakterien hin baktericide Stoffe secernieren und daſs sie nach der halben Stunde in Blut-Kochsalzlösung, nach der sie bereits Degenerationserscheinungen aufweisen, nicht mehr reagieren, um ihre sekretorische, baktericide Tätigkeit zu entfalten.

Zum andern müssen wir doch, um die Tätigkeit der Epithelien zu erklären, wenn auch nicht Sekrete, so doch irgend etwas Humorales für die extracellulären Vorgänge, zu Hilfe nehmen. Es müssen Stoffe, die von den Epithelien herrühren, gedacht werden; ähnlich denen, die wir selbst in dem Darm fanden und an die roten Blutkörperchen binden konnten.

Aber selbst mit dieser Deutung der Schützschen Versuche bleibt noch eine Differenz zu den unserigen bestehen. Wir bedurften ja zur Cytolyse, im speziellen zur Hämolyse, noch eines Komplements, was nach Schütz für die Bakteriolyse im Dünndarm nicht erforderlich war.

Doch auch aus den Forschungen in anderer Richtung haben sich, ungeachtet der gleichen mikroskopischen Befunde bei der Hämolyse sowohl wie bei der Bakteriolyse, Tatsachen ergeben, die es zweifelhaft erscheinen lassen, ob wirklich die Hämolyse in vollkommene Analogie zur Bakteriolyse gestellt werden darf, wie z. B. das verschiedene Verhalten der Leukocyten und ihrer Produkte zu Bakterien und Erythrocyten zeigt, Differenzen, die eng mit den verschiedenen Theorien über die Cytolyse zusammenhängen, von denen noch weiter unten die Rede sein wird.

Die Frage, ob das Komplement, wie wir annehmen, chemisch oder physikalisch ersetzt werden kann, und wie überhaupt Amboceptor und Komplement wirken, führt uns auf die verschiedenen Theorien über das Wesen der Hämolyse und zur Stellungnahme unserer Ergebnisse zu diesen.

Die heute herrschende ist die Ehrlichsche Seitenkettentheorie, die die Hämolyse durch chemisch-biologische Vorstellungen erklären will. Der gegenüber stehen andere, die die Hämolyse auf einfachere, bekannte chemische und physikalische Vorgänge zurückzuführen suchen. Unter diesen finden wir alle Anschauungen von den einfachen rein physikalischen Vorstellungen Svante Arrhenius, der die zur Hämolyse gehörigen Erscheinungen wie die Bindung der Komplemente an Amboceptoren und dieser wieder an Receptoren, ebenso wie die konkurrierende Bindung von Komplementen an Antikomplemente auf Änderung der Löslichkeit zurückführen will, bis zu den komplizierten Vorstellungen der Ehrlichschen Theorie vertreten. Quot capita tot sensus.

Es kann nicht meine Aufgabe sein, auf alle diese Theorien des näheren einzugehen. Nur darf wohl darauf hingewiesen werden, was über all den Kontroversen übersehen worden ist, dafs die von v. Baumgarten vertretene Ansicht, welche die Hämolyse als einen osmotischen Vorgang bezeichnet, die einzige ist, welche die Tatsachen präzis zum Ausdruck bringt. So dafs eine Meinungsverschiedenheit nur noch darüber bestehen kann, wodurch die Osmose hervorgerufen wird? Bei der Salzhämolyse wissen wir, dafs der verschieden starke osmotische Druck die Ursache ist. Für die Serumhämolyse sind die Ansichten noch geteilt.

Nolf wollte die Hämolyse auf molekulare Vorgänge, Veränderungen

der Löslichkeit und Koagulationsvorgänge zurückführen. Er liefs den Antikörper nur als Beize wirken, die das Blutkörperchen für das Alexin empfänglich macht, wie die Beize das Haften des Farbstoffes an der Pflanzenfaser erleichtert. Das Alexin (Komplement) hat bei ihm nur die Aufgabe, die gebeizten Blutkörperchen durch die Wirkung der Hydratation mit ihrer Folge der Diffusion aufzulösen. Das Alexin ist demnach kein proteolytisches Ferment und die Globulolyse beruht auf der Fähigkeit des Antikörpers, die Affinität der Hülle des Blutkörperchens für das Wasser zu erhöhen.

Zu ähnlichen Resultaten über die Alexine wie Nolf sind auch unabhängig von ihm v. Baumgarten und Dömeny gekommen. Nach v. Baumgarten ist die Hämolyse im heterogenen und im Immunserum als ein chemisch-osmologischer Prozefs und nicht als ein fermentativer, der Verdauung analoger zu betrachten. Die Hämolysine i. e. die durch den Amboceptor auf die Zelle einwirkenden Komplemente setzen durch molekulare Alteration des Stromas die Resistenz des Blutkörperchens herab, ändern seine Permeabilität, so dafs die roten Blutzellen das in ihnen enthaltene Wasser leichter austreten, Salze leichter eintreten lassen. Da nun mikroskopisch nachgewiesen werden konnte, dafs eine eigentliche Destruktion der roten Blutkörperchen bei dieser Hämolyse nicht stattfindet, auch das Stromagerüst erhalten bleibt, vermag v. Baumgarten die Hämolyse nicht als Cytolyse anzusehen und widerspricht Landsteiner und v. Eisler, die bei der Hämolyse des Serums eine destruktive Einwirkung auf die lipoiden Zellteile feststellen wollten.

Auch v. Liebermann glaubt nicht an die Fermentnatur von Amboceptor oder Komplement. Immerhin müssen doch chemische Kräfte, die die molekulare Alteration hervorrufen, zu Hilfe genommen werden. Ob nun dabei fermentative Wirkungen in Frage kommen, dürfte wohl noch nicht endgültig entschieden sein. „Man drückt den gegenwärtigen Stand dieser Frage wohl am besten aus, wenn man ganz allgemein von einer Schädigung der Zellen spricht, ohne zukünftigen Forschungen über das Wesen derselben vorzugreifen“ (Morgenroth).

Jedenfalls kann selbst mit der Annahme seiner Fermentnatur der Amboceptor nicht allein wirken. Es mufs dazu noch das Komplement hinzutreten, um gewissermafsen dessen latent fermentative Eigenschaft zu aktivieren. Auch Fermente müssen gleichsam aktiviert werden, wie Wohlgemuts Versuche zeigten. Der Pankreassaft mufste durch Enterokynase oder Calciumchlorid wirksam gemacht werden, um Hämolyse zu entfalten. Das Pepsin braucht dazu der Hilfe der Salzsäure.

Versuche ich nun in aller Zurückhaltung, die durch die Begrenzung der Experimente gegeben ist, von ihnen aus zur Theorie der Hämolyse Stellung zu nehmen, so scheinen diese für die Auffassung v. Baum-

gartens zu sprechen. Es fand sich, dafs der Dickdarmsaft, der wie durch Versuche nachgewiesen, weder proteolytische noch lipolytische Fermente besitzt, bei geeigneter Aktivierung hämolytisch wirken kann, während ausgesprochen proteolytischen resp. lipolytischen Fermenten allein diese Eigenschaft fehlt. Die chemische und morphologische Kontrolle zeigt weiter, dafs bei unserer Darmhämolyse es sich um keine Destruktion der Erythrocyten handelt, sondern um einen Vorgang, der der Salzhämolyse, soweit man erkennen kann, völlig gleich zu setzen ist; es tritt scheinbar lediglich eine Trennung von Blutkörperchen und Stroma ein. Die Ursache der Hämolyse ist daher nicht in einem destruktiven Vorgang, sondern in einer molekularen Alteration, welche angenommen werden mufs, wenn sie auch mit unsern Methoden nicht nachweisbar ist, zu suchen. Um sie herbeizuführen, genügt weder das Komplement noch der Amboceptor allein.

Die Reihenfolge bei gesonderter Einwirkung beider Komponenten ist nicht gleichgültig. Bei Verwendung von Meerschweinchenserum als Komplement mufs die Amboceptorwirkung der Komplementwirkung vorausgehen. Beim Ersatz des Komplementes durch Wärme ist die Reihenfolge gleichgültig. Es tritt ebenso Hämolyse ein, wenn man die erwärmten Blutkörperchen mit dem Darm in Berührung bringt, wie sie eintritt, wenn die mit dem Darm in Kontakt gewesenen Blutkörperchen erwärmt werden.

Wie bei der Salzhämolyse und der Serumhämolyse, so ist auch bei der Darmhämolyse der Vorgang am letzten Ende eine Osmose. Der Unterschied der Salzhämolyse von der Serum- resp. Darmhämolyse besteht darin, dafs die bewirkende Ursache in dem einen Falle durch den osmotischen Druck gegeben ist, im andern durch eine bisher nicht bestimmbare, durch die Wirkung von Amboceptor und Komplement hervorgerufene Alteration der osmotischen Membran.

Zum Schlufs der Arbeit erfülle ich eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. v. Baumgarten für sein meiner Arbeit immer entgegen gebrachtes Interesse, sowie Herrn Privatdozent Dr. Dibbelt für die Stellung des Themas und seine bereitwillige Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen verbindlichsten Dank auszusprechen. Ebenso danke ich Herrn Privatdozent Dr. Letsche, der die spektroskopische Untersuchung ausführte, und Herrn Professor Dr. Wolf, der mir seine elektrische Zentrifuge zur Verfügung stellte.

Zusammenfassung.

1. Im Dickdarmsekret des Hundes ist ein dem hämolytischen Amboceptor analoger Körper vorhanden.

2. Derselbe gleicht in seinen biologischen Eigenschaften dem Amboceptor des Blutserums;

a) Er ist thermo-stabil.

b) er bindet sich an die roten Blutkörperchen und läfst sich durch mechanische Eingriffe (Waschen) nicht entfernen,

c) seine Wirkung tritt erst nach Zusatz von Meerschweinchenserum-Komplement in Erscheinung.

3. Der Vorgang der Darmhämolyse ist analog mit der Hämolyse durch Serum und Salze. Es findet zwischen Stroma und Hämoglobin eine itio in partes statt. Die hämoglobinfreien Stromata lassen sich mikroskopisch nachweisen, das Hämoglobin seinerseits durch Spektralanalyse.

4. Das Serumkomplement läfst sich in seiner Wirkung durch Wärme (10 Minuten langes Erhitzen auf 52 Grad) ersetzen.

Literatur.

Arrhenius, Svante, Versuche über Hämolyse. Communications de l'institut sérothérapique de l'état danois. 1908, t. II.

Aschoff, L., Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse.

Bang und Forfsmann: Untersuchungen über die Hämolysebildung. S.-A. als Beitrag zur chem.-phys. Pathol. Bd. VIII, H. 5-7 u. Centralbl. f. Bakter. Orig., Bd. XL, H. 1.

v. Baumgarten, P., Mikroskopische Untersuchungen über Hämolyse im heterogenen Serum. Berliner klin. Wochenschr. 1901, Bd. L.

—: Über Hämolysine, Bakteriolysine, Opsonine. Münchener med. Wochenschr. 1908, Bd. XXVIII.

—: Die osmologische Auffassung der Hämo- und Bakteriolyse. Biochem. Zeitschrift 1904, Bd. 11, H. 1-3.

—: Die Hämolyse im hetrogenen resp. Immunserum. Arbeiten a. d. pathol. Institut Tübingen 1905, Bd. V, H. 2.

Carnot, P., et Chassevant: Des conditions de fixation de la pepsine sur les albuminoides. Compt. rend. de la Soc. de Biol. Paris, 28 Déc., 1901.

Delezenne, C., L'enterokynase et l'action favorisante du suc intestinal sur la trypsine dans la série des vertébrés. Compt. rend. de la Soc. de Biol. Paris, 28 Déc., 1911.

Dettre und Sellei: Welche Rolle spielen die Lipoide bei der Sublimathämolyse? Wiener klin. Wochenschr. 1905, Bd. XLII.

v. Dungern: Beiträge zur Immunitätslehre. Münchener med. Wochenschr. 1900, Bd. XX.

v. Dungern und Coca: Spezifische Hämolyse der durch Osmiumsäure fixierten Blutkörperchen. Berliner klin. Wochenschr. 1907, Bd. XLVI, No. 46.

Erben: Über das proteolytische Ferment der Leukocyten. Centralbl. f. inn. Med. 1907, Bd. III.

Ehrlich und Morgenrot: Über Hämolysine. Berliner klin. Wochenschr. 1899, H. 1 u. 22, p. 481; 1900, H. 21 u. 31; 1901, p. 251 u. 569; 1907, H. 46.

Friedemann: Über ein komplexes Hämolysin der Bauchspeicheldrüse. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Bd. XV.

Gruber: Zur Theorie der Antikörper. Über Bakteriolyse und Hämolyse. Münchener med. Wochenschr. 1901, Bd. XLIX.

Landsteiner und v. Eisler: Über die Wirkungsweise hämolytischer Sera. Wiener klin. Wochenschr. 1904, Bd. XXIV.
Lambotte und Stiennon: Alexine und Leukocyte. Centralbl. f. Bakter. Orig., Bd. XL, H. 2-4.
Laschtschenko: Über Extraktion von Alexinen aus Kaninchenleukocyten mit dem Blutserum anderer Tiere. Archiv f. Hyg. Bd. XXXVII.
v. Liebermann, L, Sind die hämolytischen Immunkörper oder die Komplemente Katalysatoren, also Fermente? Deutsche med. Wochenschr. 1905, Bd. VII.
Matthes, Experimenteller Beitrag zur Frage der Hämolyse. Münchener med. Wochenschr. 1902, No. 1.
Nagel: Handbuch der Physiologie II.
Nolf: Le mécanisme de la globulolyse. Ann. de l'institut Pasteur Bd. XVI, p. 656.
Pribram: Über Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physik.-chem. Eigenschaften und pharmakodynamischen Wirkungen. Wiener klin. Wochenschr. 1908, Bd. XXX.
Sachs: Über den Austritt des Hämoglobins aus sublimatgehärteten Blutkörperchen. Münchener med. Wochenschr. 1902, Bd. V.
Schneider: Über die baktericide und hämolytische Wirksamkeit der Leukocyten- und Plättchenstoffe. Münchener med. Wochenschr. 1908, p. 499.
—: Die baktericide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Leukocyten. Archiv f. Hyg. Bd. LXX.
Schütz: Über die baktericide Tätigkeit des Katzendarms. Münchener med. Wochenschr. 1909, H. 33.
Simnitzky: Einige Komplementfragen. Münchener med. Wochenschr. 1903, H. 50.
Trommsdorff: Können von lebenden Leukocyten Alexine secerniert werden? Archiv f. Hyg. Bd. XL.
Wafsmuth: Enthalten Leukocyten antihämolytische Stoffe? Archiv f. Hyg. 1907, Bd. LXIII.
Weil: Über den Einfluſs der Leukocyten auf die Aktivität des Blutserums.
Werbitzky: Phagocytose und Bakterienvernichtung. Archiv f. Hyg. Bd. LXX.
—: Zur Frage der baktericiden Substanzen der Leukocyten. Archiv f. Hyg. Bd. LXX.
Wohlgemuth: Zur Kenntnis des im Pankreassaft enthaltenen Hämolysins der Bauchspeicheldrüse. Berliner klin. Wochenschr. 1908, Bd. XXVIII.

Lebenslauf.

Reinhold Christian Neumann, als Sohn des verstorbenen Zimmermeisters Friedrich Neumann, am 24. Dezember 1885 in Berlin geboren, evangelischer Konfession, besuchte ich daselbst das Luisenstädt. Gymnasium und bestand im September 1905 die Reifeprüfung. Meine medizinischen Studien betrieb ich in Berlin, München, wo ich die ärztliche Vorprüfung ablegte, und in Tübingen, woselbst ich im Dezember 1910 das Staatsexamen beendete. Als Medizinalpraktikant bin ich gegenwärtig im hiesigen Pathologischen Institut tätig.

Fürstlich priv. Hofbuchdruckerei, F. Mitzlaff, Rudolstadt.